

Untersuchungen zur
Hyaluronidasehemmung des Moores

von

STEFAN STOJANOFF

**Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)**

**Untersuchungen zur Hyaluronidasehemmung
des Moores**

**Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Stefan Stojanoff
aus
Chicago, Illinois
U.S.A.
1960**



5349/60

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung: 5. April 1960

**Meiner Frau Ingeburg und meinen Kindern
Cornelia und Victor gewidmet**

Inhaltsverzeichnis

Problematik	4
Eigene Untersuchungen	7
Methodik	7
Versuchsreihen	9
Berechnung der prozentualen Hemmung ...	9
Statistische Auswertung	10
Diskussion	21
Zusammenfassung	22
Literaturverzeichnis	23



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555220_0103

Problematik

In den letzten Jahren wurde mehrfach auf die ätiologische Bedeutung einer beim Rheumatismus erhöhten Kapillarpermeabilität hingewiesen ¹⁻¹¹. Durch die aus den Kapillaren austretende Flüssigkeit kommt es zu einem perivaskulären Oedem, wodurch der Sauerstoffaustausch zwischen Blut und Gewebe empfindlich gestört wird. Besonders beim Muskelrheumatismus lassen sich die Schmerzen nach G o o d ¹² und F l e c k e n - s t e i n ¹³ als Hypoxämieschmerz erklären. Die charakteristischen, aber nicht spezifischen, histologischen ^{14,15} und anatomischen Veränderungen beim Rheumatismus sollen nach G o o d ¹² und L e o n h a r t s b e r g e r ¹⁶ durch langdauernde Hypoxämie entstehen können.

Für die Aufrechterhaltung der normalen Gefäßpermeabilität spielt das Hyaluronsäure-Hyaluronidasystem eine entscheidende Rolle ¹⁷. Die Hyaluronsäure ist ein Mucopolysaccharid, das eine der Komponenten der Grundsubstanz darstellt. Durch die jeweilige Hyaluronidaseaktivität wird der Polymerisationsgrad der

Mucopolysaccharidsäuren bestimmt, indem diese durch Depolymerisation und Hydrolyse bei vermehrter Hyaluronidase-Aktivität eine erhöhte Permeabilität der Zwischenzellsubstanz bedingen. Daneben sollen die Hyaluronsäuren nach P a n t l i t s c h k o und K a i s e r ¹⁸ eine Schutzfunktion gegen die mechanische Beanspruchung der Gelenke erfüllen. Es erscheint demnach nicht verwunderlich, daß bei allen antirheumatisch wirksamen Substanzen eine hyaluronidasehemmende Wirkung nachgewiesen werden konnte ¹⁹⁻²¹. Dieses gilt für die Salicylate, die Nebennierenrindenhormone, Oestrogene, das Phenylbutazon, das Chloroquin und Chloräthylbenzmethoxazon. Ein besonderes Interesse hinsichtlich der hyaluronidasehemmenden Wirkung beanspruchen die balneologischen antirheumatischen Behandlungsmethoden, zumal durch geeignete Versuchsanordnungen gleichzeitig der Nachweis einer perkutanen Wirkung im Tierexperiment möglich ist.

Mit der gleichen Methodik wie sie in der vorgelegten Arbeit zugrunde gelegt wurde, haben M a t h i e s ²² sowie M a t h i e s und

von W e r t h e r ²³ bereits verschiedene Badezubereitungen unterschiedlicher Moorkvorkommen hinsichtlich ihrer hyaluronidasehemmenden Wirkung untersucht. Besonders wurden auch die bei Moorbrei einerseits und bei sogenannten Moorschwebstoffen andererseits vorliegenden Verhältnisse berücksichtigt. Bei den Badezubereitungen des Reichenhaller Moorkvorkommens wurde innerhalb des Zeitraumes von 150' nach Beendigung der Moorbäder im Tierversuch eine maximale Hyaluronidasehemmung bei Moorbreibädern von 63,3%, bei Moorschwebstoffbädern von 37,7% gefunden. Ein Schwebstoff des Neydhartinger Moorkvorkommens erzielte eine Hyaluronidasehemmung von maximal 36,4%. In diesen Versuchen wurde der Moorschwebstoff in der Verdünnung 1:500, der Moorbrei in einer Konzentration von 3:4 angewandt. In den genannten Versuchen wurde die Versuchsanordnung so gewählt, daß ein Verschlucken der Badeflüssigkeit durch die Ratten ausgeschlossen werden konnte und somit nur der Effekt einer perkutanen Wirkung sichtbar gemacht wurde. Mit diesen Versuchen wurde die hyaluronidasehemmende Wirkung des Moores im Tierversuch ein-

wandfrei nachgewiesen. Zum Nachweis der Wirksamkeit weiterer Moorvorkommen bietet sich die genannte Versuchsanordnung an. Es wurde uns das Bad Wurzacher Moor zur Untersuchung seiner hyaluronidasehemmenden Wirksamkeit zur Verfügung gestellt. Entsprechende Untersuchungen mit diesem Moorvorkommen sind bisher noch nicht durchgeführt worden.

Eigene Untersuchungen

Methodik

Die Versuche wurden an männlichen weißen Ratten durchgeführt. 48 Stunden vor dem Versuch wurde die Bauchhaut der Tiere mit Pilca schonend enthaart. Die Tiere wurden 30' in einem Moorbreibad des Bad Wurzacher Moorvorkommens bei einer Temperatur von 37° C gebadet. Die Verdünnung von einem Teil Moor auf zwei Teile Wasser entspricht der therapeutisch in Bad Wurzach angewandten Badezubereitung. Das Baden der Tiere wurde in speziell für die Versuche konstruierten Drahtkäfigen vorgenommen, die eine orale Aufnahme der Badeflüssigkeit unmöglich machten. Die Versuche wurden in Evipan-

Narkose (30 mg Evipan-Natrium pro 100 g Tier) subkutan vorgenommen, wobei nach W i l h e l m i ²⁴ keine Beeinflussung der Hyaluronidaseaktivität durch Barbiturate stattfindet.

Die Hyaluronidaseaktivität wurde mit einer auf dem Spreading beruhenden Methode bestimmt. Es wurde je eine intrakutane Farbstoffquaddel von 0,1 ccm einer 0,6%igen Evansblaulösung und eine Quaddel der gleichen Menge der Farbstofflösung in der 7,5 IE Hyaluronidase (Kinetin) gelöst waren, vor und zu verschiedenen Zeiten nach dem Bad gesetzt. Die nach 10' erreichte Ausbreitung der Farbstoffquaddeln wurde auf einen Zelluloidstreifen übertragen und der Flächeninhalt planimetrisch bestimmt. Naturgemäß breitet sich die intrakutan applizierte Farbstofflösung rascher aus, wenn dieser Hyaluronidase zugesetzt ist. Unter dem Einfluß einer hyaluronidasehemmend wirkenden Substanz erfährt die Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel eine Hemmung, deren Ausmaß durch die Reduktion der Hyaluronidaseaktivität bestimmt wird.

1. Versuchsreihe

Es wurde den Tieren nach der beschriebenen Methodik je eine Farbstoffquaddel und eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor, sowie 20' und 30' nach dem Bad gesetzt und deren nach 10' erreichte Flächenausbreitung bestimmt. Die Verhältnisse der Einzelwerte sind in Tabelle 1 aufgeführt.

2. Versuchsreihe

In dieser Versuchsreihe wurden die Farbstoffquaddel bzw. die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor und 60' nach dem Moorbad gesetzt und ebenfalls die nach 10' erreichte Flächenausbreitung ermittelt. Die Verhältnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tabelle 2.

Berechnung der prozentualen Hemmung

Die durch das Moorbad erreichte Hemmung der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel im Vergleich zu der reinen Farbstoffquaddel vor dem Bad wurde prozentual errechnet. Dabei entspricht die Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor dem

Versuch einer 0%igen und die der reinen Farbstoffquaddel einer 100%igen Hemmung, da eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel mit vollständig gehemmter Hyaluronidaseaktivität die gleiche Ausbreitung zeigen würde. Im übrigen sind in den Tabellen 4 und 5 die Mittelwertdifferenzen der gefundenen Meßwerte als Bezugsgrößen angegeben.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Die Auswertung der Versuchsergebnisse erfolgte getrennt nach den einzelnen Tiergruppen. Außerdem wurde innerhalb jeder Tiergruppe zunächst das Verhalten der beiden Quaddeltypen (reine Farbstoff- bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel) für sich untersucht. Bei der Wahl des statistischen Modelles für die Auswertung der Versuchsergebnisse war zu berücksichtigen, daß der einzelne Meßwert einmal von dem Versuchstier, zum anderen aber auch von dem Zeitpunkt der Bestimmung abhängt. Dieses gilt selbstverständlich nur, so lange man einen Quaddeltypus für sich betrachtet. Sonst hängt der Meßwert auch noch von dem betreffenden Quaddeltypus ab, zu dem er gehört. Um die 2-fache Abhängigkeit des Meßwertes von dem Versuchstier

(Vt) und der Zeit (t) zu berücksichtigen, wählen wir ein lineares statistisches Modell. Hierbei wird angenommen, daß der einzelne Meßwert $\bar{x}$ (Vt) sich in folgender Weise darstellen läßt:

$$x(Vt;t) = a(Vt) + b(t) + e(Vt;t).$$

Hierbei bedeutet $a(Vt)$ eine Konstante, die ausschließlich vom Versuchstier abhängt, jedoch nicht von dem Zeitpunkt, zu dem die Quaddel gesetzt wurde. Man kann $a(Vt)$ als Reaktionsniveau des jeweiligen Versuchstieres interpretieren. $b(t)$ ist dagegen eine Konstante, die nur von dem Zeitpunkt, zu dem die Quaddel gesetzt wurde, jedoch nicht vom Versuchstier abhängt. Die Größe $e(Vt;t)$ ist ein Ausdruck für die Abweichungen, die zwischen den tatsächlich beobachteten Meßwerten und denjenigen Werten bestehen, die auf Grund des linearen statistischen Modelles zu erwarten wären. Es wird angenommen, daß die Größe $e(Vt;t)$ normal verteilt ist mit dem Erwartungswert 0 und der Varianz σ^2 . Wenn σ^2 gleich 0 wäre, so würden die tatsächlich beobachteten Meßwerte mit den theoretisch zu erwartenden Werten übereinstimmen. Die Varianz σ^2 ist somit ein Maß für den Versuchsfehler, gemes-

sen an der Abweichung zwischen Modell und realem Sachverhalt. Dieser Versuchsfehler ist jedoch nicht ausschließlich als experimenteller Fehler zu werten. Vielmehr ist darin auch eine biologische Komponente enthalten, welche durch die biologische Variabilität der Tiere bedingt ist.

Die Wahl des statistischen Modelles bedingt die Methode der statistischen Auswertung. Es wurden zunächst zweifache Varianzanalysen durchgeführt, bei denen die Unterschiede in dem Reaktionsniveau der Tiere (Varianz zwischen den Tieren) und die Unterschiede zwischen den zu verschiedenen Zeiten gehörigen Konstanten $b(t)$ (Varianz zwischen den Zeiten) untersucht wurden.

Schließlich ergibt die zweifache Varianzanalyse in Form der Restvarianz einen Schätzwert für den Versuchsfehler σ^2 . Für die Fragestellung, die den Versuchen zu Grunde lag, war zu prüfen, ob zwischen den Konstanten $b(t)$, die zu verschiedenen Zeiten gehören, statistisch gesicherte Unterschiede vorliegen. Ist dieses der Fall, so bedeutet das, daß der entsprechende Quaddeltypus im Verlauf des Versuches statistisch gesicherte Änderungen in seiner Diffusionsge-

schwindigkeit erfahren hat. Diese Frage wird mittels des Varianz-Quotiententests (F-Test) geprüft, indem die Varianz zwischen den Zeiten mit der Restvarianz verglichen wird. Besitzt der Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$ zwischen diesen beiden Varianz-Komponenten in der zugehörigen F-Prüfverteilung eine Überschreitungswahrscheinlichkeit, die nicht größer als 5% ist, so kann als statistisch gesichert gelten, daß die zu verschiedenen Zeiten gehörigen Konstanten $b(t)$ reale Unterschiede aufweisen. p ist die Irrtumswahrscheinlichkeit dieser Aussage. $p = 5\%$ bedeutet eine schwache, $p = 1\%$ eine ausreichende statistische Sicherung. Um zu entscheiden, in welchem Ausmaße sich der jeweilige Quaddeltypus verändert hat, ist es notwendig, statistische Schätzwerte für die Konstanten $b(t)$, die zu den verschiedenen Zeitpunkten des Versuches gehören, zu gewinnen. Bedeutet $\bar{x}_t$ das arithmetische Mittel aller Meßwerte, die innerhalb einer Tiergruppe zu dem gleichen Zeitpunkt bei dem gleichen Quaddeltypus beobachtet werden, so ist $b(t) \cong \bar{x}_t + C$. C ist hierin eine Konstante, die nicht von der Zeit (t) abhängt, deren Größe sich jedoch statistisch

nicht ermitteln läßt. Aus dem obigen Ausdruck ergibt sich jedoch für die Differenz zwischen den zu den zwei Zeitpunkten t_1 und t_2 gehörigen Konstanten $b(t_1)$ und $b(t_2)$

$$b(t_1) - b(t_2) = \bar{x}_{t_1} - \bar{x}_{t_2}.$$

Die Größe der Mittelwertsdifferenz entspricht somit der Veränderung der Konstanten $b(t)$. Die statistische Sicherung, d.h. die Irrtumswahrscheinlichkeit mit welcher die Aussage, daß eine Mittelwertsdifferenz gesichert von 0 verschieden sei, belastet ist, wurde im Anschluß an die Varianzanalyse mit Hilfe des Duncan-Tests ermittelt.

Die Ergebnisse der Varianzanalysen sind in der Tabelle 3 aufgeführt. Hierin bedeutet SAQ das Summenabstandsquadrat der Varianz-Komponente, MAQ das Mittlere Abstandsquadrat der Varianz-Komponente, n die Zahl der Freiheitsgrade, $F_{\text{emp.}}$ die Varianz-Quotienten zwischen der jeweiligen Varianz-Komponente und der Rest-Varianz, sowie p die Überschreitungswahrscheinlichkeit, die $F_{\text{emp.}}$ in der zugehörigen F -Prüfverteilung höchstens zukommt, sofern diese nicht größer als 5% ist.

In den Tabellen 4 und 5 sind die Mittelwerte $\bar{x}(t)$ und die Varianz s^2 der reinen Farbstoff- und Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddeln aufgeführt. Daneben sind unter der Rubrik $\bar{x}(t) - \bar{x}(0)$ die Mittelwertsdifferenzen gegenüber dem unbeeinflussten Spreading angegeben. Die ebenfalls in Tabelle 4 und 5 enthaltene prozentuale Hyaluronidasehemmung und statistische Sicherung (Irrtumswahrscheinlichkeit) wurde bereits erwähnt.

Tier Nr.	Farbstoff-Quaddel			Farbstoff+Hyase-Quaddel		
	vor mm ²	20'nach mm ²	30'nach mm ²	vor mm ²	20'nach mm ²	30'nach mm ²
1	130	130	115	231	145	156
2	130	115	110	225	130	135
3	120	110	112	232	132	125
4	125	116	110	210	140	149
5	130	112	120	222	138	140
6	122	110	110	185	135	138

T a b e l l e 1

Tier Nr.	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
	vor mm ²	60'nach mm ²	vor mm ²	60'nach mm ²
1	130	120	245	190
2	121	120	240	182
3	115	116	222	173
4	129	113	215	180
5	121	105	200	168
6	122	110	223	180

T a b e l l e 2

20' und 30' nach dem Bade

Farbstoff-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	267	53	2,65	-
Zwischen Zeiten	2	597	298	14,90	0,1%
Rest-Varianz	10	198	20		
Gesamt-Varianz	17	1.062	62		

$$n = 2; \quad \chi^2_{\text{emp.}} = 2,453; \quad 20\% < p$$

Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	946	189	1,37	-
Zwischen Zeiten	2	24.955	12.477	100,00	0,1%
Rest-Varianz	10	1.377	138		
Gesamt-Varianz	17	27.278	1.605		

$$n = 2; \quad \chi^2_{\text{emp.}} = 6,013; \quad 2\% < p$$

60' nach dem Bade

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	5	1.225	245	4,90	1%
Zwischen Zeiten	3	47.742	15.914	100,00	0,1%
Rest-Varianz	15	755	50		
Gesamt-Varianz	23	49.722	2.162		

$$n = 3; \quad \chi^2_{\text{emp.}} = 9,466; \quad 2\% < p$$

	$\bar{x}(t)$	s_t^2	$\bar{x}(t) - \bar{x}(0)$	Hemmung	Sicherung
F_v	126	20			
FH_v	217	316			
$F_{20'}$	115	57	- 11		1%
$FH_{20'}$	136	30	- 81	81,4%	1%
$F_{30'}$	113	16	- 13		1%
$FH_{30'}$	140	118	- 77	77,5%	1%

T a b e l l e 4

	$\bar{x}(t)$	s_t^2	$\bar{x}(t) - \bar{x}(0)$	Hemmung	Sicherung
F_v	123	32			
FH_v	224	272			
$F_{60'}$	114	35	- 9		5%
$FH_{60'}$	179	58	- 45	42,9%	1%

T a b e l l e 5

Diskussion

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß auch das Bad Wurzacher Moor im Tierversuch bei einer Badeanwendung in der Verdünnung von einem Teil Moor zu zwei Teilen Wasser eine deutliche Hemmung des Hyaluronidase-Spreadings erkennen läßt. Diese ist mit maximal 81,4% die stärkste Hemmung gegenüber den bisher untersuchten Mooranwendungen des Reichenhaller und Neydhartinger Moorkommens ^{22,23}. Damit konnte auch für das Bad Wurzacher Moor die erwartete perkutane Wirksamkeit hinsichtlich der Beeinflussung der Hyaluronidase-Aktivität experimentell nachgewiesen werden. Daß hier eine spezifische Moorkwirkung vorliegt, die mit einer Wärmewirkung nichts zu tun hat, zeigen die Vergleiche mit den von Mathies und Gareissen ²⁵ gefundenen Verhältnisse bei warmen Wasserbädern ohne Moorzusatz. Bei diesen konnte eine hyaluronidasehemmende Wirkung nicht beobachtet werden.

Zusammenfassung

Mit Hilfe einer auf dem Spreading-Effekt beruhenden Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel-Methode wurde im Tierexperiment eine hyaluronidasehemmende Wirkung des Bad Wurzacher Moores nachgewiesen. Gegenüber anderen untersuchten Moorvorkommen wurde hier die bisher stärkste Hemmung der Hyaluronidase-Aktivität gefunden. Die Badeapplikation des Moores erfolgte in der auch therapeutisch üblichen Verdünnung. Es handelt sich um einen moorspezifischen Effekt, der bei Wasserbädern von gleicher Temperatur (37°C) und Dauer (30 min) ohne Moorzusatz nicht beobachtet werden kann. Die Hemmung des Hyaluronidasespreadings konnte statistisch gesichert werden.

Literaturverzeichnis

- 1) Armentano, L. u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. 62, 1325 (1936)
- 2) Astapenko, M.G.: Ter. Arch. 22, 69 (1950)
- 3) Brown, E.E. u. Wasson, V.: J. Pediatr. St. Louis 18, 328 (1941)
- 4) Epstein, E.L. u. Greenspan, E.B.: Arch. Int. Med. Chicago 1077 (1941)
- 5) Gil, J.R. u. Guerra, F.: Arch. int. cardiol. Mex. 17, 733 (1947)
- 6) Jaworski, A.A. u. Mitarb.: J. Pediatr. 37, 697 (1950)
- 7) Ratschow, M.: Ther. Gegenw. 90, 129 (1951)
- 8) Schmidt, H. u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. 75, 790 (1950)
- 9) Schoen, R.: 9. Fortb. Kurz f. Ärzte, Regensburg Oktober 1952
- 10) Warter, P.J. u. Mitarb.: Delaware Med. J. 30, 41 (1948)
- 11) Klose, W.: Zschr. Rheumaforsch. 12, 136 (1953)
- 12) Good, M.G.: Dtsch. med. Wschr. 76, 830 (1951)
- 13) Fleckenstein, A.: Die periphere Schmerzauslösung u. Schmerzausschaltung, Steinkopff, Frankfurt/Main 1950
- 14) Terbrüggen, A.: Dtsch. med. J. 11/12 (1954)
- 15) Terbrüggen, A.: Ärztl. Prax. 6, 40 (1954)
- 16) Leonhartsberger, F.: Münch. med. Wschr. 96, 987 (1954)

- 17) Gibian, H.: Erg. d. Enzymforsch. 13, 1 (1954)
- 18) Pantlitschko, M. u. Kaiser, E.: Biochem.
Zschr. 332, 137 (1951)
- 19) Mathies, H.: Med. Klin. 52, 1676 (1957) dort
weitere Literatur
- 20) Mathies, H.: Zschr. Rheumaforsch. 18, 205
(1959)
- 21) Mathies, H.: Pharmazie 14, 429 (1959)
- 22) Mathies, H.: Med. Mschr. 12, 685 (1958)
- 23) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zschr. angew.
Bäder-Klimak. 5, 503 (1958)
- 24) Wilhelmi, G.: zit. Domenjoz, R.: Arch. exp.
Path. Pharmacol. 225, 14 (1955)
- 25) Mathies, H. u. Gareissen, G.: Med. Klin.
55, 190 (1960)

Herrn Professor Dr. med. W. Seitz danke ich für die Überlassung des Themas; ebenso danke ich Herrn Dr. med. H. Mathies für die Anregungen zu dieser Arbeit und die Unterstützung bei der Ausführung, sowie Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich für die statistische Berechnung der Versuchsergebnisse.

Ich, Stefan Stojanoff, wurde als drittes Kind der Eheleute Dimo und Ruska Stojanoff am 13. Oktober 1921 in Leskowetz, Bulgarien geboren. Dort besuchte ich vier Jahre die Volksschule und drei Jahre das Progymnasium. Im Jahre 1937 ging ich an das Georgie Ismerlieff Gymnasium in Gorna-Orechowiza über, von dem ich mit dem Reifezeugnis am 12. Juli 1942 abging.

Das medizinische Studium begann ich im Winter-Semester 1942 an der Universität Graz. Nach drei Semestern wechselte ich an die Universität Jena, wo ich am 19. April 1945 das Physikum ablegte. Im Winter-Semester 1945 habe ich mich in Sofia immatrikuliert, wo ich zwei Semester absolvierte.

Nach Erhalt eines Reisepasses fuhr ich nach Wien und belegte ein Semester an der Universität. Anschließend ging ich für zwei Semester nach München. Durch finanzielle Schwierigkeiten war es mir nicht möglich, mein Studium fortzusetzen, und ich emigrierte im Dezember 1951 nach U.S.A.. Dort arbeitete ich an der University of Illinois in Chicago als

Forschungs-Assistent für Histologie auf dem Gebiet der Allergieforschung.

Um mein Lebensziel zu erreichen, kehrte ich nach München zurück. Hier immatrikulierte ich mich für ein weiteres Semester und habe hier am 28.1.1960 das Staatsexamen abgelegt.

